



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 199 40 751 A 1

⑯ Int. Cl. 7:
G 01 N 21/62

⑯ Aktenzeichen: 199 40 751.7
⑯ Anmeldetag: 27. 8. 1999
⑯ Offenlegungstag: 2. 3. 2000

⑯ Innere Priorität:
198 39 255. 9 28. 08. 1998
198 39 256. 7 28. 08. 1998
198 39 254. 0 28. 08. 1998
199 24 327. 1 27. 05. 1999
199 07 080. 6 19. 02. 1999

⑯ Erfinder:
Stähler, Fritz, Dr., 69469 Weinheim, DE; Stähler, F.,
69469 Weinheim, DE; Stähler, F., 68169 Mannheim,
DE; Lindner, Hans, 70569 Stuttgart, DE

⑯ Anmelder:
FeBiT Ferrarius Biotechnology GmbH, 69469
Weinheim, DE

⑯ Vertreter:
H. Weickmann und Kollegen, 81679 München

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑯ Lichemissions-Detektionseinrichtung
⑯ Es wird eine Lichemissions-Detektionseinrichtung vor-
geschlagen, die eine LCD-Matrix als zweidimensionale
steuerbare Lichtquelle und eine der LCD-Matrix zuge-
wandt-gegenüberliegende CCD-Matrix zur Detektion des
optischen Verhaltens einer jeweiligen zwischen LCD-Ma-
trix und CCD-Matrix befindlichen Probensubstanz auf-
weist. Gegenstand der Erfindung ist ferner eine LCD-Ma-
trix als zweidimensionale Lichtquelle zur gesteuert wahl-
weisen Erzeugung von zweidimensionalen Belichtungs-
mustern bei der Durchführung von Herstellungs- oder/
und Untersuchungsverfahren mit wenigstens einem
zweidimensionalen Belichtungsschritt.

Beschreibung

1. Anwendungsgebiet der Erfindung

1.1 Hintergrund

Durch eine Miniaturisierung bei gleichzeitiger Funktionsintegration von Bauteilen, Komponenten und ganzen Systemen werden in vielen Technologiefeldern und Branchen immer neue Anwendungen erschlossen. Die Anwendungen reichen von der Sensorik, wie zum Beispiel bei ABS im PKW Bereich, bis zur Aktorik, zum Beispiel in Form von Mikropumpen. Die Branchen reichen vom klassischen Maschinenbau über Automobil- und Luftfahrtindustrie bis zur Medizintechnik oder der zukunftsweisenden Biotechnologie. In der Medizintechnik werden beispielsweise neue Implantate entwickelt und im Bereich der Pharmaindustrie werden neue Technologien für die effiziente Entwicklung neuer Medikamente mit enormem Aufwand vorangetrieben, wovon die Biotechnologie stark profitiert, da man sich hier das größte Entwicklungspotential erhofft.

Für eine wirtschaftliche Produktion im Mikrobereich werden neue Verfahren entwickelt, die den veränderten Randbedingungen gerecht werden. Das gleiche gilt für die benötigten Inspektionstechniken für die Überwachung der miniaturisierten Vorgänge. Am weitesten fortgeschritten ist diese Entwicklung im Bereich der Halbleiterproduktion. Hier werden, basierend auf der Verwendung von photochemischen Verfahren, durch Photolithographiesysteme feinste Strukturen in Silizium-Plättchen geätzt. Es entstehen so extrem dicht gepackte, elektrische Schaltkreise, welche die Basis moderner Rechner wie des Personal Computers (PC) bilden. Zunehmend werden diese Techniken aber auch für die Herstellung von miniaturisierten Strömungsgeometrien (Mikrofluidsystemen), wahlweise mit integrierten Elektroden und Sensoren, verwendet. Die neueste Anwendung der Photolithographie liegt im Bereich der Biotechnologie in der örtlich hochauflösenden, lichtaktivierten Oligo-Synthese bei der Produktion von DNA-BioChips durch die Firma Affymetrix.

1.2 Bedarf

In einer Vielzahl dieser Anwendungen und Entwicklungen besteht ein großer Bedarf an der Entwicklung neuer, universell einsetzbarer, kompakter und billiger Produktions-, Analyse und Inspektionssystemen auf Lichtbasis. Dies umfaßt die Weiterentwicklung der Photolithographie ebenso wie die Etablierung neuer Systeme als Basis für neue optische Verfahren.

So werden derzeit sehr aufwendige, große und damit teure photolithografische Verfahren für eine Vielzahl an Anwendungen im Bereich der photoaktivierbaren Chemie zum Beispiel zum präzisen Ätzen von Halbleiterchips verwendet. Des weiteren wird bei optischen Detektionssystemen an immer weiter gehenden Verbesserungen der Sensoren gearbeitet. Ein kompaktes, miniaturisiertes Komplettsystem wie in diesem patent beschrieben ist noch nicht verfügbar.

1.3 Anwendungsfelder

Für eine hochauflösende, individuell ansteuerbare Lichtmatrix gibt es unzählige Anwendungen, von denen nur einige exemplarisch aufgeführt werden können. Das gleiche gilt für eine Kombination mit einem hochauflösenden Detektor, wie es in der LCCD-Unit nach der vorliegenden Erfindung ebenfalls vorgesehen ist. Mögliche Anwendungen gibt es auch hier zum Beispiel im Bereich von Mikroelektro-

nik zur Prozessüberwachung in der Fertigung, in der Chemietechnik oder in unzähligen Anwendungen als hochparallele Lichtschranke zum Beispiel in Inspektionseinheiten.

Mikrosystemtechnik

Einsatz in der Mikrosystemtechnik als Inspektionseinheit (z. B. Lokalisieren von kleinsten Bauteilen oder Überwachung von Strömungsvorgängen in Mikrostrukturen).

Silizium-Chip-Produktion

Photolithographisch aktivierte Ätzverfahren für die Silizium-Chip Herstellung.

Oligo-Synthese (Biotechnologie)

Wichtiges Schlüsselkriterium zur Herstellung von dichten und hochdichten BioChip-Anordnungen bzw. Arrays ist die gezielte, lokalisierte Plazierung der jeweiligen biochemischen Komponenten (z. B. DNA-Oligos) auf der 2D-Matrix der Chip-Oberfläche. Dies erfolgt derzeit für hochdichte Arrays durch aufwendige photolithographische Synthesen.

Neue Nachweisverfahren in der Diagnostik

In der Diagnostik konnten durch die Miniaturisierung technischer Komponenten und durch die Beschleunigung und Parallelisierung von Prozessen wie Synthesen oder Analytdetektion wesentliche Fortschritte erzielt werden. Mittels neuer Belichtungs- und Detektionssysteme ließen sich neu Nachweisverfahren für chemische bzw. biochemische Reaktionen (z. B. DNA-Hybridisierung) entwickeln.

2. Stand der Technik

Alle optischen Systeme bestehen zunächst einmal aus den folgenden Komponenten:

- 40 - Mindestens einer Lichtquelle (kann auch natürliches Licht aus der Umgebung sein).
- Meistens einer Optik bestehend aus Filtern, Linsen und Gittern (hierunter fallen auch Glasfaserlichtleiter).
- Einem Detektor (optischer Sensor, kann in einfachen Mikroskopen auch direkt das menschliche Auge sein).
- Einer Anzeige der Meßsignale (heutzutage meist ein PC mit der entsprechenden Bildanalyse-Software).

In dieses optische System wird der zu untersuchende oder 50 zu bearbeitende Gegenstand eingebracht.

2.1 Optische Untersuchungsverfahren

Dient das optische System einer Untersuchung des Ge- 55 genstandes bzw. des Untersuchungsgutes, so wird keine gezielte Veränderung an dem Gegenstand vorgenommen, zumindest nicht absichtlich. Die optischen Untersuchungsverfahren lassen sich in passive und aktive Verfahren einteilen.

Bei passiven Verfahren wird das Untersuchungsobjekt 60 von aussen beleuchtet und alle Veränderungen des Lichtes (Spektren, Winkel etc.) gemessen. Man spricht hierbei von Absorptionsmessung bei Gasen, Flüssigkeiten und teiltransparenten Festkörpern und Oberflächenerkennung bei Festkörpern. Je nach Strahlengang des Lichtes spricht man von Durchlicht, Rücklicht oder beispielweise Streulicht, welches erfaßt, also detektiert wird. Sowohl bei den Lichtquellen, als auch bei der Optik zwischen Lichtquelle und Untersuchungsgegenstand sowie der Optik zwischen Gegenstand

und den unterschiedlichen Detektoren gibt es je nach Anwendung eine Vielzahl von Ausführungen.

Lichtquellen:

- Lampen (z. B. Deuterium oder Halogen) mit unterschiedlichen Spektren und Intensitäten.
- Blitzlampen für kurze energiereiche Strahlung.
- Monochromatisches Laserlicht etc.

Optiken und optische Komponenten:

- Unterschiedliche Linsen zur Lichtbündelung oder Aufweitung (z. B. auf einen Punkt fokussieren oder einen Laserstrahl zu einem Lichtstrich aufweiten) und optische Körper wie zum Beispiel Prismen.
- Unterschiedliche Filter (z. B. Farbfilter zur Reduktion der Energie des Lichtes und damit einer Verlängerung der Lichtwellen Spektrums), optische Gitter (z. B. zur Spektralfarbenzerlegung eines Lichtstrahls in einem Spektralphotometer) und Blenden zur Lichtmenigenreduktion.
- Glasfaserlichtleiter (dienen in der Regel der Lichtführung als Alternative zu aufwendigen Spiegelsystemen, wen Licht zu oder von schwer zugänglichen Orten strahlen soll; als oft gewollter Nebeneffekt wird das Licht parallelisiert).

Detektoren:

- Photomultiplier-PMT (Kann nur ein Signal erfassen, verstärkt es dafür direkt).
- Photodioden (auch als Array mit kleiner bis mittlerer Anzahl an optischen Sensoren verfügbar).

Charged Coupled Device-CCD (als ein- und zweidimensionale Arrays mit extrem großer Pixelanzahl pro Chip verfügbar – Stand der Technik: 18 Mio. Pixel auf einem Chip, Stand der Forschung: 81 Mio. Pixel auf einem Chip).

Bei aktiven optischen Detektionsverfahren sendet der Untersuchungsgegenstand Licht aus, welches wiederum gemessen wird. Hierzu werden auf der Detektionsseite ähnliche oder sogar die gleichen Komponenten verwendet wie bei den passiven Verfahren. Die Lichtemission kann permanenter Natur sein, häufig wird sie jedoch erst im optischen Untersuchungssystem ausgelöst. Typische Verfahren sind die Lumineszenz (wird chemisch oder biologisch durch die Zugabe entsprechender Stoffe ausgelöst), die Elektrochemielumineszenz (wird durch einen elektrischen Energieeintrag via Elektroden ausgelöst) oder die Fluoreszenz (wird durch energiereiches Anregungslicht ausgelöst).

Typische Beispiele für Optische Untersuchungssysteme sind:

- Mikroskope (oft mit CCD-Kamera und Bildanalysesoftware).
- Spektrometer (Absorption, Lumineszenz- oder Fluoreszenz).
- Lichtstrichverfahren für die Erfassung dreidimensionaler Geometrien.
- Stereobilderfassung mit zwei Kameras.

Alle bekannten Verfahren zeichnen sich durch eine mehr oder weniger einfache Anordnung auf der Seite der Lichtquelle aus. Auf der Detektorsite wurden dagegen, basierend auf der schnellen Weiterentwicklung der Halbleitertechnik, hoch parallele Sensoren entwickelt, welche über entsprechende Videokarten und Analysesoftware direkt an

die immer leistungsfähiger werdenden Computer angekoppelt werden können.

2.2 Optische Produktionsverfahren

Beispiele für optische Produktionsverfahren sind die Lasurentechnik als direktes Bearbeitungsverfahren und die Photolithographie welche, in Kombination mit photochemischen Reaktionen, lokal hochauflösend chemische Reaktionen anregen kann. Durch das photolithographisch angeregte Ätzen wurde die Produktion hochdichter, miniaturisierter Strukturen ermöglicht. Die notwendigen Anlagen sind jedoch sehr aufwendig und nur sehr aufwendig durch einen Maskenwechsel auf ein anderes Belichtungsmuster umrüstbar. Bei der Anwendung zur DNA-Chip-Synthese dagegen wird eine Vielzahl an Synthesezyklen bei einer vergleichsweise niedrigen Parallelität benötigt.

3. Gegenstand der Erfindung und damit gelöste Aufgabe

Gegenstand der Erfindung ist eine Lichtemissions-Detektionseinrichtung mit einer elektronisch steuerbaren Lichtquellenmatrix, vorzugsweise LCD-Matrix, und einer der Lichtquellenmatrix zugewandt-gegenüberliegenden Lichtsensormatrix, vorzugsweise CCD-Bildaufnehmer, zur Detektion des optischen Verhaltens einer jeweiligen zwischen Lichtquellenmatrix und Lichtsensormatrix befindlichen Substanz, insbesondere Probensubstanz.

Gegenstand der Erfindung ist ferner eine LCD-Matrix als zweidimensionale Lichtquelle zur gesteuert wahlweisen Erzeugung von zweidimensionalen Belichtungsmustern in Herstellungs- und Untersuchungsverfahren mit wenigstens einem Belichtungsschritt, beispielsweise in photolithographischen Verfahren oder in der zweidimensionalen Spektroskopie.

Die Erfindung beruht auf der Nutzung von LCD Geräten als hochparallele, hochauflösende und ortsspezifische Anregungslichtquelle. Diese neue Lichtmatrix eröffnet durch ihre Flexibilität eine Vielzahl an Anwendungsmöglichkeiten. LCD-Geräte sind durch den breiten Einsatz im elektronischen Konsumgüterbereich extrem weit entwickelt und dadurch zuverlässig, billig und extrem klein. Eine mögliche Anwendung dieser Anregungsmatrix ist der Ersatz der aufwendigeren Photolithographie (z. B. bei der photoaktivierten Oligosynthese bei der Herstellung von DNA-BioChips), bei weniger hohen Auflösungen, wie beispielsweise bei einfachen Si-Chips oder den DNA-BioChips.

Besonders interessant ist die Kombination mit einem CCD-Bildaufnehmer (CCD-Kamera-Chip). Ordnet man diese beiden Chips einander gegenüber an, so erhält man eine extrem kompakte, hochparallele Anregungs-, Inspektions- und Detektionseinheit für eine noch größere Vielzahl von Anwendungen. Es wird eine völlig neuartige zweidimensionale Lichtemissions-Detektionseinheit geschaffen, welche ihr enormes Potential durch das intelligente Zusammenspiel von LCD Ansteuerung und CCD Auslesung voll entwickelt. Hier bietet die Leistungsfähigkeit moderner Rechner und Softwaresysteme enormes Anwendungs- und Entwicklungspotential, wobei man sowohl bei der Hard- als auch der Software auf die vorhandenen Systeme zur Nutzung der LCD als Mensch-Maschinen-Schnittstelle aufbauen kann.

Bei Anwendungen als Kombination aus Lichtquelle und Detektor ist die Intensitätsempfindlichkeit (264 Stufen) und die Unterscheidung von Farben (d. h. Wellenlängen) im CCD Chip (z. B. Filtern von Peaks für Rot, Grün und Blau oder andere Farben je nach Filtern vor den Pixeln) für ein zweidimensionale Spektroskopie geeignet. Damit wird Syn-

these, Prozesskontrolle, Anregungslicht (z. B. Anwendung für "Fractal Capillary Chip-FCC", Kapitel 6) und ggf. auch die Partikellokalisierung (z. B. Anwendung für "Fractal Smart Chip-FSC", Kapitel 6) sowie eine Signaldetektion (auch neue Verfahren) in einer einzigen kompakten Sandwich-Anordnung geleistet.

Bevorzugt wird die erfindungsgemäße Lichtemissions-Detektionseinrichtung in einem Verfahren zur Herstellung eines Reaktionsträgers für die Bestimmung von Analyten, insbesondere Nukleinsäureanalyten, in einer Probe, insbesondere in einer biologischen Probe verwendet. Dabei können durch orts- oder/und zeitspezifische Belichtungsvorgänge funktionelle biologische oder biochemische Materialien oder Bausteine solcher Materialien gegebenenfalls in mehreren Schritten auf dem Reaktionsträger synthetisiert werden.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Lichtemissions-Detektions-Einrichtung zur Bestimmung von Analyten in einer Probe, insbesondere in einem optischen Nachweisverfahren, wobei auf einem zwischen Lichtquellenmatrix und Lichtsensormatrix angeordneten Reaktionsträger durch Bindung des Analyten an den Reaktionsträger ein optisch, durch die Lichtsensormatrix nachweisbares Signal erzeugt wird.

4. Grundzüge des Lösungsweges

Die neuartige Einheit besteht aus einem LC-Display, welches genau gegenüber einem CCD-Sensor plaziert wird, so daß er als Lichtquelle dient.

Zwischen die beiden Matrizen wird ein zu untersuchender/zu analysierender/-anzuregender oder anderweitig gezielt mit Licht zu bestrahlender und synchron nach Lichterscheinungen zu untersuchender Gegenstand oder sonstiges Untersuchungsgut eingebbracht. Es entsteht eine Art Sandwichaufbau aus LCD Lichtquelle, Untersuchungsgegenstand und CCD-Detektionseinheit. Zwischen der LCD Lichtquelle und dem Untersuchungsgegenstand, ebenso wie zwischen dem Untersuchungsgegenstand und dem CCD-Detektions-Chip soll vorzugsweise nur ein minimaler Abstand bestehen, um die Abweichung (Streuung) des Lichtes vom LCD-Pixel zum gegenüberliegenden CCD-Pixel zu minimieren.

4.1 Anregungsmatrix

Liquid Crystal Displays als Anzeigeeinheit werden mit niedriger Auflösung schon sehr lange Zeit hergestellt und verwendet. Diese Anwendungen reichen von Anzeigen in elektronischen Radioweckern über jede Art von Gerätedisplay bis zu Armbanduhren oder beispielsweise Thermometern. Gerade die Anwendung in stückzahlintensiven Bereichen der Konsum- und Massengüterindustrie – wie zum Beispiel Laptops – hat, analog zur Halbleitertechnik, zu einem rasanten Entwicklungsfortschritt gerade in den letzten Jahren beigetragen. Mittlerweile sind erste LCD-Flachbildschirme als Alternative zu herkömmlichen Computermonitoren mit 21" Bilddiagonale und SVGA-Standard erhältlich. Ebenso schreitet die Miniaturisierung voran. Der kleinste LCD Bildschirm ist bei SVGA Standard nur noch ca. 1 cm² groß. Allerdings werden hier die Bildpunkte nur schwarz-weiß erzeugt und abwechselnd mit den RGB Farben überlagert. Dies geschieht so schnell, das für das menschliche Auge ein Farbbild entsteht. Somit ist die LCD-Technik endgültig in den Bereich hochauflösender Anzeigen vorgedrungen.

Alle diese LCD-Chips besitzen eine Hintergrundbeleuchtung, welche ihre Lichtstrahlung durch ein lokal ansteuerba-

res Kristallgitter (Pixel) und nachfolgende Farbfilter (individuell für jeden Pixel) ausstrahlen. Durch die Lichtquelle wird die niedrigste und damit energiereichste Wellenlänge festgelegt. Die Filter vor den Pixeln erzeugen längerwelliges Licht und die Öffnung der Kristalle in einem Pixel bestimmt die Lichtintensität.

Lichtquelle:

Als Hintergrundlichtquelle kann eine Vielzahl an Lichtquellen eingesetzt werden. Z. B. Weißlicht für Detektionsaufgaben, UV (365 nm) für die Oligo-Synthese (Angabe Afymetrix), Blitzlicht für Fluoreszenzanregung oder Monochromatisches Licht für andere Nachweisverfahren.

4.2 Detektionsmatrix

Das gleiche wie für die LCD's gilt für die rasante Weiterentwicklung der Möglichkeit der optischen Erfassung von Lichtsignalen mit einem Charged Coupled Device-Chip. Diese CCD-Chips messen in jedem Pixel 256 Intensitätsstufen. Bei Farbmessungen werden je Farbe (RGB) 256 Intensitätswerte erfaßt, wodurch die mehr als 16 Mio. Farben der digitalen Bildverarbeitung entstehen. Diese Chips haben aktuell bis zu 2000 × 3000 Farbpixel (RGB-Dreifachpixel) auf einer Fläche von nur 25 × 37 mm. Auch hier wird durch die breite kommerzielle Anwendung der Chips, zum Beispiel in Digitalen Videokameras und Photoapparaten, die Entwicklung der Technologie sehr stark gefördert. So haben erste Prototypen bereits auf der gleichen Fläche 81 Mio. Pixel. Damit ergibt sich auch für die nachfolgend beschriebene Applikation der CCD-Chip Technologie ein großes Wachstumspotential.

5. Entwickelte Verbesserungen und damit geschaffene Vorteile gegenüber vorhandenen Systemen

5.1 Hochparallele, hochauflösende Lichtmatrix

Die Anwendung von LCD-Chips als Lichtquelle bzw. Lichtmatrix eröffnete einen derzeit nicht verfügbare Flexibilität auf der Anregungsseite für eine Vielzahl an optischen Verfahren, welche auf der Detektionsseite durch die Anwendung von CCD-Chips schon wesentlich weiter vorangeschritten ist. Vorteil der LC-Lichtmatrix sind:

- Ein breites Wellenlängen Spektrum durch Hintergrundbeleuchtung und unterschiedliche, vorgesetzte Farbfilter.
- Individuelle Wellenlängen und Intensitäten für jeden Lichtpunkt in einer hochdichten Matrix.

5.2 Neues Photolithographieverfahren

Durch die Verwendung von LC-Matrizes anstelle von feinsten Masken können Halbleiterchips mit mittlerer bis niedriger Dichte der Transistoren in wesentlich kompakteren und damit auch billigeren Geräten hergestellt (belichtet und geätz). Dies gilt insbesondere auch für den Einsatz der LC-Lichtmatrix als Syntheseeinheit für DNA-BioChips.

Für den Einsatz in biochemischen Prozessen wie z. B. der belichtungsabhängigen Synthese von DNA-Oligos auf einer Trägermatrix stehen mit der Hintergrundlichtquelle verschiedene Lichtintensitäten (Wellenlänge) zur Verfügung. Für die Fertigung von DNA-Arrays hoher Dichte mittels lichtgesteuerten Synthesen (Photolithographic) ist die computergestützte rasche und punktuelle Belichtung von Synthesestellen auf der Trägermatrix durch den LC-Display ein schnellerer, günstigerer und besser automatisierbarer Vor-

gang als die Verwendung von Masken.

Dasselbe sollte für Anwendungen in der Mikroelektronik gelten. Für DNA-BioChips kann dies den Durchbruch zu breiter Anwendung, z. B. in Routineuntersuchungen in der Diagnostik, bewirken.

Während der Syntheseschritte dient die LCCD-Einheit (LCD und CCD integriert) auch als Detektor z. B. für Flüssigkeitsbewegungen und erlaubt eine integrierte Qualitätskontrolle. Dies wirkt sich positiv auf Qualität und Ressourcenverbrauch aus und reduziert die Ausschussrate. Wenn keine Prozessüberwachung bei der Synthese benötigt wird und die Detektion in einem getrennten System erfolgt, kann an Stelle des CCD-Chips zum Beispiel auch eine Temperierungseinheit angeordnet werden.

5.3 Massive parallele Inspektionseinheit

Durch die Anordnung einer hoch parallelen Licht-Quellen-Matrix und einer hoch parallelen Licht-Detections-Matrix entsteht eine breit einsetzbare, neuartige Inspektionseinheit, welche man auch als massive parallele Lichtschranke bezeichnen kann, die, wenn notwendig, auch noch die Vorteile einer quantitativen und qualitativen Anregung und Messung einschließt. Eine weitere Besonderheit ist die Möglichkeit, unterschiedlich farbiges (unterschiedliche Wellenlänge) Licht zu verwenden. Außerdem läßt sich die Anregungswellenlänge grundlegend durch die jeweilige Verwendung der geeigneten Hintergrundbeleuchtung der LCD Einheit bestimmen.

5.4 Neue optische Nachweisverfahren

Ein weitere Stärke dieser neuen Anordnung in einer LCCD-Unit sind die fast unendlichen Möglichkeiten, welche sich aus der Kombination von gezielter Anregung und gezielter Detektion in Verbindung mit modernem Hochleistungsrechner für die Ansteuerung und die Signalauswertung ergeben. Damit wird gerade für optische Nachweis- und Detektionsverfahren eine neue Technologieplattform geschaffen. Durch das "Durchtunen" der einzelnen Lichtpunkte im Zusammenspiel mit der CCD-Detektion und geeigneten Algorithmen zur Signalauswertung sollten kleinste Veränderungen in den einzelnen Messpunkten im LCD-CCD-Lichtgitter möglich sein. Im Bereich der DNA-Analytik wäre beispielsweise die direkte Detektion einer Hybridisierung auf einem Messplatz denkbar.

5.5 Etablierte Softwaretools

Für die bisherige Anwendung als Mensch-Maschine-Schnittstelle ist eine Vielzahl an Hard- und Softwaretools vorhanden, auf die man bei der neuartigen Anwendung der LCD- und CCD-Technik zurückgreifen kann. Beispiele sind Grafikkarten, Videoschnittkarten und die dazugehörige Software.

5.6 Miniaturisierung und Funktionsintegration

Im Vergleich zu konventionellen photolithographischen Systemen bietet die neue LCCD-Unit die Möglichkeit einer extremen Miniaturisierung bei gleichzeitiger Funktionsintegration bei gleichzeitiger Verwendung als Synthese- und Analysesystem (ISA-System).

6. Ausführungsbeispiele

Ein Beispiel für einen solchen "Untersuchungsgegenstand" ist zum einen der Fraktal Smart Chip-FSC (wie er in

der am Anmeldetag der vorliegenden Anmeldung von den Anmeldern eingereichten deutschen Patentanmeldung 198 39 255.9 mit dem Titel "Verfahren und Meßeinrichtung zur Bestimmung einer Vielzahl von Analyten in einer Probe"

beschrieben ist) oder der Fraktal Capillary Chip-FCC (wie er in der am Anmeldetag der vorliegenden Anmeldung von den Anmeldern eingereichten deutschen Patentanmeldung 198 39 256.7 mit dem Titel "Träger für Analytbestimmungsverfahren und Verfahren zur Herstellung des Trägers" beschrieben ist) als Anwendungsbeispiel für die Fraktale Bio-Chip Technologie. (Der Offenbarungsgehalt der beiden letztgenannten Anmeldungen wird in vorliegende Anmeldung einbezogen.) Für die Verwendung des FCC ist diese Einheit als Anregungseinheit von besonderer Bedeutung, da sie eine flexiblere, viel kompaktere und deutlich billigere Alternative zur Photolithographie (Affymetrix) darstellt. Natürlich wäre eine Aktivierung des FCC durch Photolithographic auch denkbar. Für den FSC ist eine örtlich auflösende Lichtquelle nicht zwingend notwendig, aber es ist wahrscheinlich, daß gerade durch die lokale Anregung eine wesentlich feinere und exaktere Detektion der unterschiedlichen Smart-Beads anhand ihrer jeweiligen Farbe möglich wird (mehr und diskretere Farbniveaus können verwendet werden). Des weiteren ist aber auch eine Vielzahl von Anwendungen in anderen Bereichen denkbar, z. B. für optische Untersuchungen. Gerade im Bereich der optischen Untersuchung von Mikrosystemen, um nur ein Beispiel zu nennen.

6.1 Anwendung des LCCD für den FCC

Besonders interessant wird der neue FC-Chip in Verbindung mit der neuen LCCD-Unit. Hier erfolgt die Photoaktivierung der Oligos bei der Herstellung des Chips direkt durch den LCD-Chip. Die hierfür benötigte Wellenlänge von 365 nm (oberer UV-Bereich nahe dem sichtbaren Licht) läßt sich, sofern noch nicht verfügbar, leicht zum Beispiel durch einen Wechsel der Hintergrundlichtquelle im LCD-Chip erreichen.

Durch die Kombination dieser beiden Erfindungen ist insgesamt eine viel kleinerer, flexiblere Anordnung mit einem stark reduzierten Fluidaufkommen realisierbar. Es ist sogar denkbar, daß der Anwender sich seine Chips selber erzeugt und direkt verwendet. Er lädt sich einfach die benötigten Daten (DNA-Sequenzen) von einer CD-Rom oder aus dem Internet und erzeugt in seiner LC-CCD-Unit (Aufbau analog einem externen Disketten- oder CD-Rom-Laufwerk) seinen individuellen DNA-Chip, benetzt ihn anschließend mit der Probe und liest die Signale aus.

Nutzt man zum Beispiel jeden zweiten Pixel in dieser Anordnung für die Photoaktivierung, so kann man die Pixel dazwischen, welche innerhalb einer Kapillare liegen, für eine permanente Prozeßkontrolle verwenden. So kann man zum Beispiel das Einströmen einer Luftblase zwischen zwei Flüssen in einer Kapillare individuell und dynamisch verfolgen. Auch ein Färben der Trägerfluide für G, A, C und T wäre denkbar, so daß die Anwesenheit der richtigen Oligos überprüfbar würde und eine Farbveränderung könnte eine Verschleppung signalisieren. Bei der anschließenden Detektion könnte wiederum eine ortsspezifische und wenn notwendig sogar farbspezifische Lichtanregung erfolgen. Hierdurch ergeben sich ganz neue Möglichkeiten für Nachweisverfahren, wie sie derzeit noch nicht vorhanden sind.

6.1.1 Überwachung der Strömungsvorgänge

Durch die LCCD-Unit können die Strömungsvorgänge in den Kapillaren in einem Glas- oder Kunststoffchip sowohl während der Produktion, sprich der Oligo-Synthese, als

Analyten in einer Probe.

4. Verwendung der Lichitemissions-Detektionseinrichtung nach Anspruch 1 in einem Verfahren zur Bestimmung von Analyten in einer Probe.

5

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

Ausführungsbeispiel ①:

Fig. 1

